



دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی کرمان
دانشکده داروسازی و علوم دارویی

پایان نامه دکترای عمومی داروسازی

عنوان:

طراحی، سنتز و ارزیابی اثرات سمیت سلولی برخی از مشتقات جدید
بالقوه ضد سرطان N_1 - (آریل کربوکسی اتیل) تتوبرومین

توسط:

شلاله عرب

اساتید راهنما:

دکتر احسان فقیه میرزایی

دکتر مجتبی شکیبایی



Kerman University of Medical Sciences

Faculty of Pharmacy

Pharm. D Thesis

Title:

**Design, synthesis and
evaluation of the cytotoxic effect of some new potential anticancer
N₁-(aryl carboxy ethyl) theobromine derivatives**

by:

Shalaleh Arab

Supervisors:

Dr. Ehsan Faghih Mirzaei

Dr. Mojtaba Shakibaie

May 2019

Thesis No: 1086

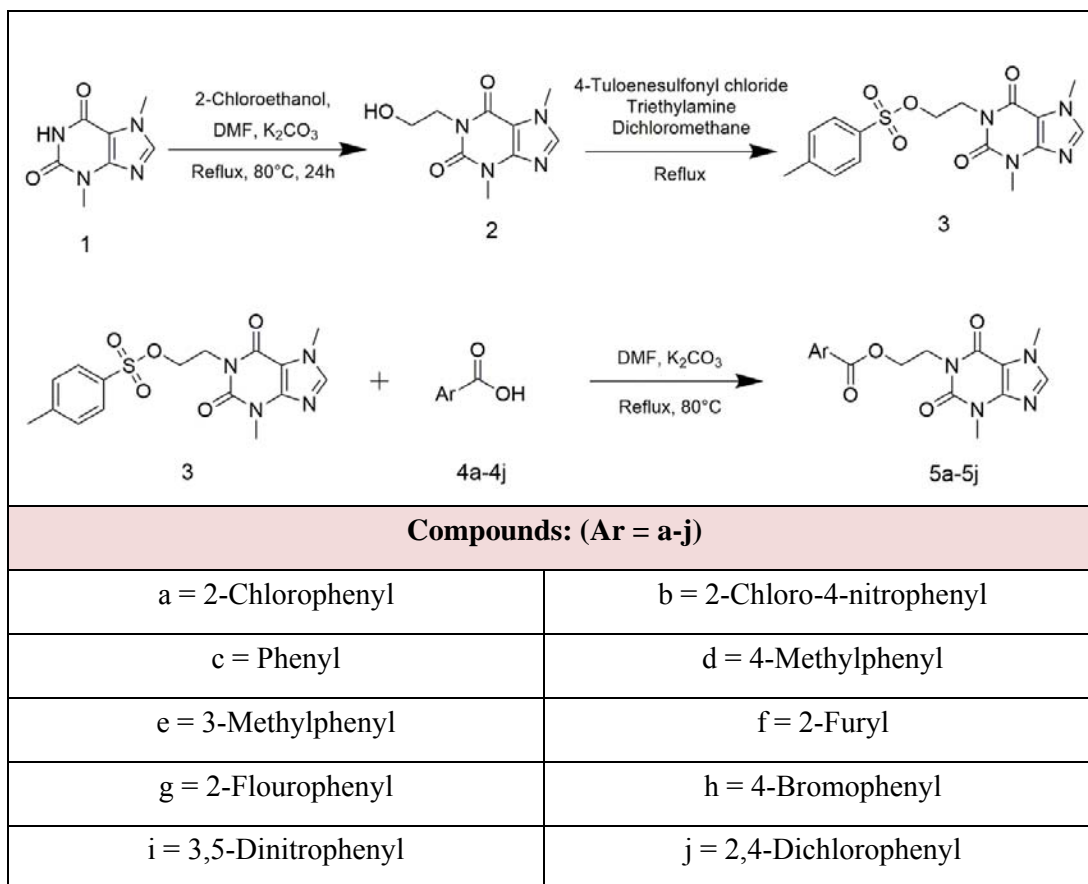
خلاصه فارسی

مقدمه: با توجه به گسترش روزافزون انواع سرطان‌ها و در بر گرفتن هزینه‌های مالی زیاد، سرطان به عنوان یکی از مشکلات جامعه بشری مطرح است. از آنجا که به عنوان یک بیماری پیچیده شناخته شده است بعید است یک دارو با عملکرد منفرد جهت درمان آن موثر باشد بنابراین شیمی درمانی با داروهای موجود برای درمان سرطان کافی نیست و جامعه نیاز به کشف ترکیبات جدید و خواص ضدسرطانی قوی تر دارد. لذا طراحی و سنتز ترکیبات جدید با اثر ضد سرطانی یکی از مهم-ترین اهداف شیمی دانان دارویی بوده است.

در این بین تئوبرومین و مشتقات آن با توجه به طیف وسیعی از کاربردهای بیولوژیکی و فارماکولوژیکی از جمله اثرات ضدسرطانی در این تحقیق مورد بررسی قرار گرفته‌اند. بنابراین ده ترکیب از مشتقات N_1 -(آریل کربوکسی اتیل) تئوبرومین سنتز شد و سمیت سلولی آن‌ها بر چهار رده سلولی مورد ارزیابی قرار گرفت.

روش کار: ترکیبات 2، 3 و (5a-5j) در آزمایشگاه سنتز شدند. واکنش سنتز طبق عکس صفحه

بعد می‌باشد.



ساختار ترکیبات سنتز شده توسط طیف‌های IR، ^1H NMR و ^{13}C NMR تعیین ساختار شدند و به منظور بررسی سمیت سلولی آن‌ها تست MTT assay بر روی چهار رده سلولی A549، MCF7، HepG2 و PC12 انجام شد.

نتایج: ساختار نهایی ترکیبات توسط روش‌های طیف سنجی مورد تایید قرار گرفت. براساس

نتایج حاصل از سمیت سلولی بهترین اثر (کمترین IC_{50}) بر رده سلولی A549 مربوط به ترکیب **5b** ($\text{IC}_{50}=226.08\mu\text{M}$)، بهترین اثر بر رده سلولی MCF7 مربوط به ترکیب **5b** ($\text{IC}_{50}=437.13\mu\text{M}$)، بهترین اثر بر رده سلولی HepG2 مربوط به ترکیب **5d** ($\text{IC}_{50}=69.89\mu\text{M}$) و پس از آن ترکیب **5e**

(IC₅₀=73.57μM) و ترکیب **5f** (IC₅₀=163.52μM) و بهترین اثر بر رده سلولی PC12 نیز مربوط به ترکیب **5d** (IC₅₀=285.74μM) بود.

بحث و نتیجه‌گیری: به طور کلی نتایج بدست آمده اثرات بالای سمیت سلولی را در مقابل رده

سلولی HepG2 مربوط به ترکیبات **5d** و **5e** نشان داد، لذا استخلاف متیل در موقعیت پارا و سپس متای متصل به حلقه آروماتیک، باعث سمیت به شدت بالای این ترکیبات شده است.

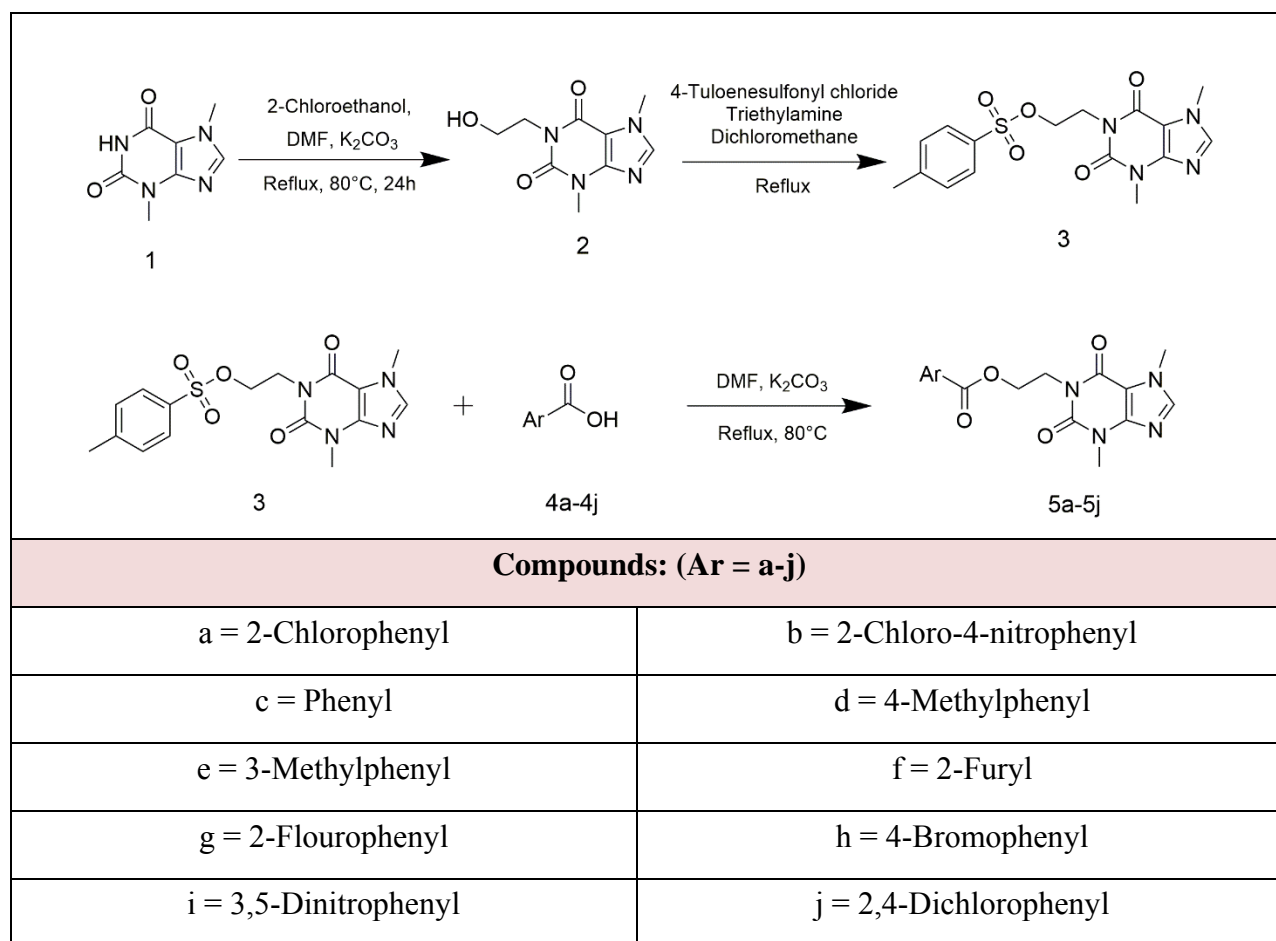
کلمات کلیدی: سنتز، سمیت سلولی، مشتقات تئوبرومین

English Abstract

Introduction: Cancer is one of the problems of human society due to the increasing spread of cancers and high financial costs. Because it is known as a complicated disease, it is unlikely that a single-drug is effective in treating it, so current anticancer drugs chemotherapy are not enough to treat cancer and the community needs to discover new compounds with stronger anti-cancer properties. Therefore, the design and synthesis of new compounds with anticancer effects has been one of the most important goals of pharmaceutical chemists.

Meanwhile, theobromine and its derivatives have been investigated in a wide range of biological and pharmacological applications, including anticancer effects. Thus, ten compounds from N₁- (aryl carboxy ethyl) theobromine base were synthesized and their cytotoxicity was evaluated on four cell lines.

Methods: Compounds 2, 3 and (5a-5j) were synthesized in the laboratory. The synthesis route is as shown in the next page.



The structure of synthesized compounds were confirmed by IR, 1H NMR and ^{13}C NMR spectra. To determine their cytotoxicity, an MTT assay was performed on four cell lines of A549, MCF7, HepG2 and PC12.

Results: The structure of the final compounds was confirmed by the spectroscopic methods. Based on the results of cytotoxicity, the best effect the (lowest IC_{50}) on the A549 cell line was seen for compound **5d** ($IC_{50} = 226.08\mu M$), compound also showed the best effect on the MCF7 cell line **5b** ($IC_{50} = 437.13\mu M$), the best effect on the HepG2 cell line was seen respectively for compound **5d** ($IC_{50} = 69.89\mu M$) and **5e** ($IC_{50} = 73.57\mu M$) and **5f** ($IC_{50} =$

163.52 μ M), and the best effect on the PC12 cell line was also related to the compound **5d** (IC₅₀ = 285.74 μ M).

Discussion and Conclusion: Overall, the results showed high cytotoxic effects against the HepG2 cell line for the compounds **5d** and **5e**. these could be related to the substitutions of methyl group in para and meta positions of the connected phenyl.

Keywords: Synthesis, Cytotoxicity, Theobromine derivatives



دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی کرمان
دانشکده داروسازی

پایان نامه خانم شلاله عرب دانشجوی داروسازی ورودی ۹۲ به شماره: ۱۰۸۶

تحت عنوان:

"طراحی، سنتز و ارزیابی اثرات سمیت سلولی برخی از مشتقات جدید بالقوه ضد سرطان، ۳- (آریل کرپوکسی

اتیل) توبرومین"

اساتید راهنما:

۱- دکتر احسان فقیه میوزایی

۲- دکتر مجتبی شکیبایی

هیئت محترم داوران به ترتیب حروف الفبا:

۱- دکتر عبدالرضا حسن زاده

۲- دکتر حمید فروتن فر

در تاریخ ۹۸/۰۳/۰۷ مورد ارزیابی قرار گرفت و با نمره (با عدد) ۱۹
(با حروف) نوزده و یک به تصویب رسید.

دکتر یعقوب یوشجعی

رئیس اداره پایان نامه

دکتر محمودرضا حیدری

رئیس دانشکده

